

Biologická liečba chronickej myelocytovej leukémie

Elena Tóthová, Adriana Kafková

Ústav klinickej a lekárskej biofyziky UPJŠ, Košice

Klinika hematológie a onkohematológie UN L. Pasteura a UPJŠ, Košice

Významný úspech liečby s inhibítormi tyrozínkinázy (TKI) u chorých s Philadelphia chromozóm (Ph) pozitívnou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) dramaticky zmenil prognózu tohto ochorenia. Aj napriek tomu, že prvolíniová liečba CML použitím imatinibu znamená významný benefit pre väčšinu chorých, ukazuje sa, že 25–35 % pacientov potrebuje v priebehu 5 rokov zmenu liečby z dôvodu rezistencie alebo zlyhania liečby. Najčastejším mechanizmom zodpovedným za rezistenciu proti imatinibu u pacientov s CML je rozvoj mutácií v BCR-ABL kinázovej doméne. Tieto mutácie vyvolávajú rôznu mieru rezistencie proti imatinibu a zatiaľ čo niektoré z nich môžu reagovať na zvýšené dávky imatinibu, iné sú rezistentné proti nilotinibu a ďalšie vykazujú zvýšenú mieru rezistencie proti dasatinibu. Práca je prehľad liečebných možností v primárnej liečbe chronickej fázy CML a pri jej zlyhaní. Ukazuje sa, že pokroky v molekulových metódach umožňujú lepšie porozumieť podstatu choroby, zvážiť benefit a riziko terapie, individualizovať terapeutický prístup a prispôsobiť liečbu CML včas tak, aby sa minimalizovalo riziko progresie do akcelerovaných fáz.

Kľúčové slová: chronická myelocytová leukémia, inhibitory tyrozínkinázy, imatinib, dasatinib, nilotinib, BCR-ABL mutácie, rezistencia proti imatinibu, nové lieky.

Biological therapy of chronic myeloid leukemia

The phenomenal success of therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) in Philadelphia chromosome (Ph) – positive chronic myeloid leukemia (CML) has dramatically changed the prognosis of this disease. Despite the fact that first-line therapy of CML using imatinib represents revolutionized the treatment of this disease, it became clear that during 5 years 25–35 % of the patients require change in the therapy due to the development of imatinib resistance or failure. The most frequent mechanism responsible for imatinib resistance is development of mutation in BCR-ABL kinase domain. Mutations cause different level of imatinib resistance and while some of them can be overcome by increased dose of imatinib, others seem to be resistant to nilotinib and others are more resistant to dasatinib. This review is focused on primary treatment and treatment after imatinib failure. It has been shown recently that advances in molecular methods enable to better understand disease itself, weight benefit to risk ratio of the therapy, individualize therapeutic approach and eventually adjust CML therapy earlier in order to minimize the risk of CML progression to accelerated phase.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, dasatinib, nilotinib, BCR-ABL domain mutations, imatinib resistance, new drugs.

Onkologie 2012; 6(4): 208–213

Úvod

Chronická myelocytová leukémia (CML) je klonálna myeloproliferatívna neoplázia (MPN), pre ktorú je charakteristická prítomnosť tzv. Philadelphia chromozómu (Ph). Vzniká recipročnou translokáciou medzi chromozómami 9 a 22 a jeho produktom je fúzny gén BCR/ABL. Asi u 5 % pacientov s CML sa nedá dokázať Ph chromozóm, ale majú dokázaný fúzny gén BCR/ABL. Priebeh ochorenia, ako aj liečba sú identické s klasickou Ph-pozitívnou CML. V ojedinelých prípadoch (Ph a BCR/ABL negativita) aj napriek podobnému obrazu v kostnej dreni a periférnej krvi ide o biologicky iné myeloproliferatívne ochorenie (1, 2).

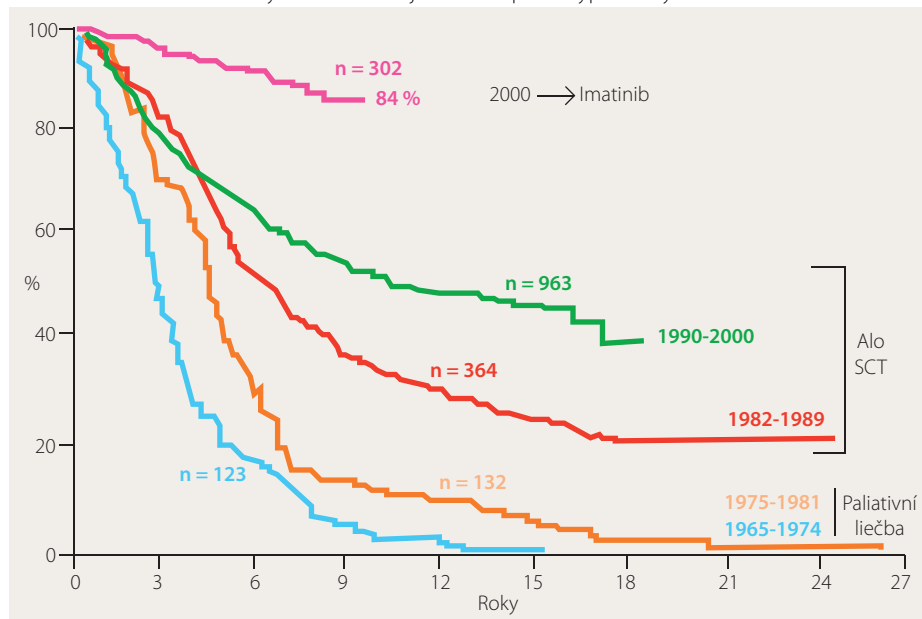
CML bola prvýkrát opísaná v literatúre ako klinická entita už začiatkom 19. storočia, avšak až do roku 1960, t. j. do objavu Philadelphia (Ph) chromozómu, bol zaznamenaný iba veľmi malý pokrok v pochopení biológie tohto ochorenia. CML predstavuje vôbec prvé nádorové ochore-

nie, pri ktorom bola dokázaná genetická abnormalita. V roku 1960 bol v leukemických bunkách pacientov objavený Nowelom a Hungerfordom malý chromozóm 22, nazvaný podľa miesta objavu – Philadelphia (Ph). Až Rowleyová v roku 1973 dokázala, že tento malý chromozóm vzniká recipročnou translokáciou distálnych segmentov dlhých ramien chromozómov 9 a 22. V roku 1985 bol na základe translokácie potvrdený chimerický fúzny gén BCR/ABL. Jeho transkripciou vzniká BCR/ABL proteín, konštitutívne aktivovaná tyrozínkináza (TK), ktorá alteruje adhezívne vlastnosti buniek, aktivuje mitogénne signálne dráhy, zasahuje do proliferácie buniek a spôsobuje pokles apoptózy (2, 3, 4, 5). Leukemické bunky sú zvýšene citlivé na oxidačný stres, dochádza k instabilite genómu a k poškodeniu prirodzených reparačných schopností DNA. **Chronická myelocytová leukémia s dôkazom cytogenetickej zmeny je modelový príklad to-**

ho, ako významne zasiahli objavy v nádorovej genetike do ďalšieho osudu pacientov. Boli to práve pokroky v molekulovej biológii, ktoré umožnili identifikovať fúzny gén, chimerický proteín a napokon vytvoriť malú molekulu, ktorá dokáže zmenený gén inhibovať (5).

Liečba chronickej myelocytovej leukémie

Tak ako sa menili názory na príčinu a biologickú podstatu CML, dochádzalo aj k zmenám v pohľade na liečbu. Do 60. rokov minulého storočia bola liečba CML výhradne paliatívna (busulfan, rádioterapia sleziny). Medián celkového prežívania (OS) sa pohyboval od 1 do 3 rokov, v závislosti od fázy, v ktorej bolo ochorenie diagnostikované. Oba terapeutické postupy však viedli k významnej toxicite, predovšetkým hematologickej a pľúcnej (3, 6, 7). O 10 rokov neskôr bol zavedený do liečby inhibitor S-fázy

Obrázok 1. Prežívanie chorých v chronickej fáze CML podľa typu liečby


bunkového cyklu- hydroxyurea, liek, ktorý dokázal účinne potlačiť príznaky ochorenia a u časti chorých aj navodiť hematologickú remisiu, avšak bez dosiahnutia cytogenetickej odpovede. Pre jeho leukemogénny potenciál, ako aj vedľajšie účinky nie je vhodný na dlhodobú liečbu CML. V súčasnosti sa tento inhibítor ribonukleotid-reduktázy užíva v úvode terapie CML s cieľom rýchlejšej cytoredukcie (8, 9).

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek

V 70. rokoch sa zaradila do ďalších terapeutických možností u chorých CML alogénna transplantácia kostnej drene (KD). Indikačné kritériá vyžadovali dostupnosť HLA identického darcu v rodine a v registroch s limitáciou veku. Významný počet úmrtí spojených s transplantáciou v tomto období bol spôsobený predovšetkým neskorou indikáciou transplantácie, najmä v akcelerovaných fázach CML. V súčasnosti je alogénna transplantácia krvotvorných buniek posunutá do ďalších liečebných línií, je vhodná pre vybranú skupinu chorých, mladších, v dobrej kondícii, s dostupným darcom, najčastejšie rezistentných proti liečbe inhibítormi tyrozínkinázy (TKI). Je stále považovaná za jedinou dokázateľnú možnosť eradikácie malígneho klonu (10, 11).

Interferón alfa

V prvej polovici 90. rokov minulého storočia vstúpil do liečby CML interferón alfa (IFN alfa). Interferón alfa so svojím antiproliferatívnym a imunomodulačným účinkom predstavoval liek 1. voľby u chorých nevhodných na transplantáciu. Kompletná cytogenetická

remisia (CCyR) bola dosiahnutá u 20–25 % chorých, najmä ak bol do liečby pridaný cytozínarabinozid (AraC). Zavedením IFN alfa do liečby CML sa predĺžil medián celkového prežívania (OS) na 65–85 mesiacov. IFN alfa má však veľa nežiaducich účinkov (flu-like syndróm, imunologické, neurologické a psychické komplikácie, atď.) a navyše nedokázal zabrániť transformácii do akcelerovaných fáz ochorenia (6, 12, 13). Prežívanie chorých v závislosti od typu liečby je na obrázok 1.

Inhibítory tyrozínovej kinázy (TKI)

Hlavnú skupinu liekov, ktorými sa liečia chorí s CML, v súčasnosti predstavujú inhibítory tyrozínovej kinázy (TKI) (14, 15).

Imatinib mesylát

V roku 2001 sa dostal do klinickej praxe imatinib mesylát (IM), malá molekula, ktorá neovplyvňuje genetickú informáciu a zdravé bunky ako klasické cytostatiká, ale k liečebnému pôsobeniu dochádza iba v signálnych dráhach leukemickej bunky. Predstavuje cieleňú liečbu, pretože BCR/ABL kináza je prítomná len v leukemickej bunke. Jej kompletné zablokovanie vedie k apoptóze. Imatinib mesylát (IM), Glivec, bol objavený ako prvý selektívny tyrozínkinázový inhibítor (TKI), ktorý je indikovaný v primárnej liečbe CML. Je to 2- fenylamino-pyrimidínový derivát, ktorý v predklinických štúdiách vykazoval inhibíciu rastu BCR-ABL pozitívnych kolónií bez významného vplyvu na kolónie normálnej hematopoézy. Od syntézy molekuly a in vitro testov prešiel veľmi krátky čas do zaradenia IM do liečby CML. Súčasné obdobie aj nazývame „érou imatinibu“. Liek vy-

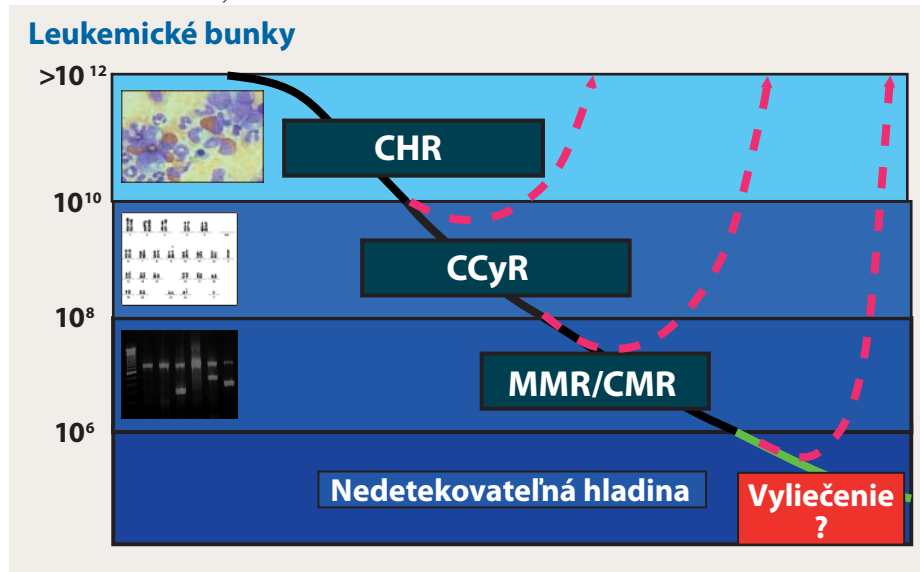
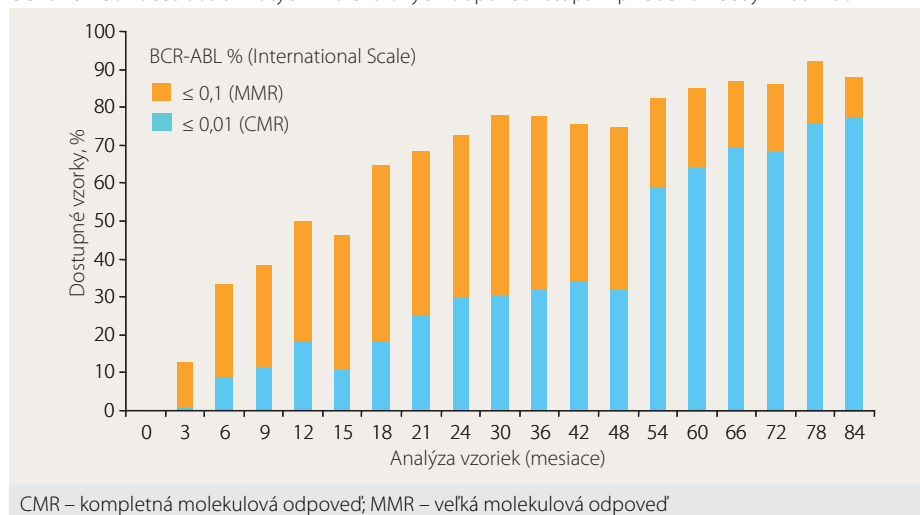
kazuje afinitu k receptorom tyrozínových kináz PDGFR-alfa, beta, C-kitu a ABL asociovanému proteínu. IM inhibuje oblasť ATP väzbového miesta BCR-ABL kinázy. Vysoká špecifita imatinibu je spôsobená jeho schopnosťou vytvárať komplex s inaktívnou (uzatvorenou) konformáciou BCR-ABL. Po autofosforylácii dochádza k zmenám usporiadania molekuly, vzniká aktívna konformácia kinázy, ktorá umožňuje naviazanie substrátu a jeho následnú fosforyláciu. Po naviazaní IM do ATP väzbového miesta dochádza k stabilizácii inaktívnej konformácie, zabráneniu autofosforylácie a napokon fosforylácii ďalších substrátov. Takto sú následne zablokované dráhy regulované BCR-ABL proteínom (4, 10, 16, 17).

Výsledky liečby s imatinibom

Účinnosť IM v liečbe novodiagnostikovaných pacientov s CML bola vyhodnotená vo fáze III medzinárodnej klinickej štúdie s názvom IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI 571). Vyhodnotenie po 12 mesiacoch liečby s IM ukázalo, že veľká molekulová odpoveď (MMR) a kompletná cytogenetická odpoveď (CCyR) boli dosiahnuté v ramene s IM u 85 %, resp. 74 % liečených, v ramene s IFN alfa a AraC u 22 %, resp. 9 %. MMR bola dosiahnutá v ramene s IM u 39 % a pri kombinovanej liečbe iba u 2 % pacientov (obrázok 2). Aktualizované výsledky štúdie IRIS po 8 rokoch sledovania ukázali, že pravdepodobnosť celkového prežívania (OS) je 85 % a pravdepodobnosť prežívania bez progresie choroby (PFS) do akcelerovanej alebo blastovej fázy je 81 %. Určitou limitujúcou skutočnosťou štúdie IRIS bol výrazný podiel pacientov s predchádzajúcou liečbou s IFN-a. Analýza klinických a laboratórnych výsledkov zo štúdie IRIS viedla k vytvoreniu všeobecných odporúčaní na liečbu CML skupinou expertov z Európskej leukemickej skupiny (ELN) (18, 19, 20, 21). **V súčasnosti je IM považovaný za liek prvej línie u chorých s novodiagnostikovanou CML a cieľom liečby je dosiahnutie veľkej molekulovej odpovede (MMR)** (obrázok 2). Tí pacienti, ktorí dosiahnu MMR do 12 mesiacov od začiatku liečby, majú pravdepodobnosť EFS po 72 mesiacoch 95 % a minimálnu pravdepodobnosť transformácie ochorenia do akcelerovanej alebo blastovej fázy (obrázok 3).

Hematologická a nehematologická toxicita imatinibu

IM je liek s veľmi dobrou toleranciou. Štandardná dávka IM (Glivec) je 400 mg, vyššie

Obrázok 2. Ciele liečby CML**Obrázok 3.** Počet dosiahnutých molekulových odpovedí stúpa v priebehu liečby imatinibom

dávky sú odporúčané v liečbe akcelerovaných fáz. Nežiaduce účinky 3. a 4. stupňa toxicity sú zriedkavé a sú pomerne dobre zvládnuteľné symptomatickou liečbou. Hematologická toxicita závisí od viacerých faktorov, častejšia je u chorých s neskorou chronickou fázou ev. u predliečených pacientov. Neutropéniu a anémiu je možné zvládnuť redukciami dávky lieku alebo aplikáciou rastových faktorov. Najčastejšie nehematologické vedľajšie účinky zahŕňujú komplikácie zo strany tráviaceho traktu. Závažnejšou komplikáciou môže byť hepatotoxicita, preto je dôležité nepodávať konkomitantne preparáty interferujúce s cytochrómovým systémom P-450. Retencia tekutín, ktorá je častá komplikácia liečby s IM, najmä v úvode liečby, si občas vyžaduje aplikáciu diuretik alebo redukcii lieku. Imatinib v dávke 400 mg denne je v súčasnosti liekom voľby u všetkých chorých v chronickej fáze CML. Avšak časť chorých (15%) neodpovedá na liečbu týmto preparátom (7, 9, 19).

Ďalšie stratégie s cieľom zlepšenia odpovede na liečbu imatinibom

Aj napriek excelentným výsledkom dosiahnutým štandardnými dávkami IM, približne u jednej tretiny pacientov nedosiahneme žiaducu odpoveď.

Vysoké dávky imatinibu

Medzi včasné stratégie liečby s cieľom jej zlepšenia sa odporúčalo použitie vysokých dávok imatinibu. Pacienti s dávkou IM 600–800 mg denne dosiahli rýchlejšie odpovede na liečbu (CCyR a MMR) v porovnaní s dávkou imatinibu 400 mg. V štúdi TOPS, kde sa porovnávali 2 ramená liečby, 400 mg vs 800 mg IM neboli dosiahnuté štatisticky významné odpovede po 12 mesiacoch, avšak CCyR a MMR boli dosiahnuté rýchlejšie. Najvýznamnejšími vedľajšími účinkami liečby boli edémy, gastrointestinálna toxicita, raš a hematologická toxicita 3. a 4. stupňa (26).

Imatinib a pegylovaný interferón α -2a

Pretože bol známy klinický benefit IFN- α z minulosti, prvé práce sa venovali jeho kombinácii s imatinibom. Už prvá analýza francúzskej štúdie Spirit, v ktorej bolo hodnotených 636 pacientov, kde bol kombinovaný imatinib 400 mg alebo 600 mg s pegylovaným IFN α -2a alebo s nízkodávkovaným AraC, dokázala najlepšiu odpoveď v ramene s imatinibom plus IFN- α , s 12mesačným dosiahnutím CCyR u 71 % vs. 57 % pre imatinib samotný a MMR bola po 12 mesiacoch 61 % vs. 40 % s imatinibom 400 mg. Avšak u 46 % pacientov s IFN α bola liečba počas prvého roka prerušená pre toxicitu. V ramene s kombináciou imatinibu s AraC bola pravdepodobnosť dosiahnutia CCyR a MMR po 12 mesiacoch 63 % a 46 % a CMR u 13 %. Výsledky 3 randomizovaných štúdií, porovnávajúcich ramená s/bez IFN- α ukázali, že po 12 mesiacoch sledovania bola cytogenetická odpoveď rovnaká v oboch ramenách, avšak percento molekulových odpovedí bolo vyššie v ramene s pegylovaným IFN α -2a. Nepriaznivé účinky liečby (gastrointestinálne a depresia) boli však častejšie v ramene s IFN. Výsledky nemeckej štúdie (German CML Study IV) nedokázali po mediáne liečby 54 mesiacov žiadne rozdiely v počte odpovedí na liečbu (PFS a OS) medzi oboma ramenami (10, 20, 22).

Inhibítory TKI 2. generácie

Na základe dokázanej in vitro účinnosti druhogeneračných TKI tieto boli zavedené do liečby pacientom tam, kde zlyhala liečba s imatinibom, alebo kde počas liečby s IM nebola dosiahnutá adekvátna odpoveď.

Nilotinib

Nilotinib (Tasigna) sa svojou štruktúrou podobá IM. Na rozdiel od IM je však selektívnejší a účinnejší v inhibícii BCR/ABL tyrozínkinázy. V roku 2008 sa stal súčasťou odporúčaní ELN a NCCN pre liečbu CML v neskej chronickej a akcelerovanej fáze. Donedávna patrila do skupiny tzv. druhogeneračných TKI. Takisto ako IM viaže sa k ABL kinázovej doméne v inaktívnej konformácii, avšak väzba je 30-krát silnejšia. Nilotinib je takisto inhibítor PDGFR α/β a C-kitu. Je účinný pri väčšine mutáciách ABL kinázovej domény okrem T315I a niektorých bodových mutácií (Y253H, E255V). Nilotinib preukázal veľmi dobré účinky v liečbe chorých s CML v chronickej fáze s rezistenciou proti IM v dávke 2 $\times$ 400 mg denne. Vyhodnoteniu efektivity a bezpečnosti nilotinibu v prvej línii sa venovala klinická štúdia ENESTnd. Po 12mesačnej prvolíniovej liečbe dosahovali pacienti v oboch ramenách s nilotinibom (600 a 800 mg denne) vyšší počet odpovedí ako

Tabuľka 1. Mechanizmy rezistencie na imatinib

- Duplikácia alebo amplifikácia Bcr-Abl sekvencií
- Mutácie v Bcr/Abl
- Zvýšený eflux IM –Pgp exportné proteíny
- Porucha importu IM (proteín – hOCT1)
- Väzba IM v plazme alfa1-kyslý glykoproteín (AGP)
- Variability v plazmatických hladinách
- Aktivácia alternatívnych signálnych kaskád nezávislých od Bcr-Abl
- Alternácie v epigenetickej regulácii exprese Bcr-Abl

v ramene s IM 400 mg. Rýchlejšie dosiahnutá cytogenetická odpoveď viedla aj k rýchlejšiemu dosiahnutiu veľkej molekulovej odpovede (MMR), ktorá je v súčasnosti hlavným cieľom liečby CML. Dosiahnutie CCyR po 24 mesiacoch bolo signifikantne vyššie v ramene s nilotinibom v dávke 2krát denne 300 mg. Pacienti liečení s nilotinibom mali aj významne predĺžený čas do progresie ochorenia. V tomto ramene bol aj počet nežiaducich účinkov nižší v porovnaní s dávkou 800 mg denne. Nilotinib je v súčasnosti odporúčaný v primárnej liečbe chorých s CML, najmä u chorých s tzv. vyšším rizikom potvrdeným na základe skórovacích systémov (Sokal, Hasford) (22, 23, 24).

Dasatinib

Dasatinib (Sprycel), derivát piperaziny, patrí k tzv. druhogeneračným TKI BCR-ABL. Pôvodne bol vyvinutý ako imunosupresívna molekula. Je to duálny inhibítor BCR-ABL a súčasne SRC kinázovej rodiny, c-Kitu, PDGFR alfa a ďalších molekúl. Práve SRC aktivácia zohráva významnú úlohu v rozvoji neoplázií, pri modulácii signálneho prenosu prostredníctvom viacerých onkogénnych dráh (PDGFR a VEGFR). Dasatinib prechádza do buniek jednoduchou difúziou a je 300 krát účinnejší ako IM v inhibícii BCR-ABL. Liek je účinný pri väčšine známych mutáciách okrem T315I. V porovnávajúcej klinickej štúdii START-R bola potvrdená vyššia účinnosť dasatinibu v porovnaní s IM 800 mg, a to tak v dosiahnutí CyR, ako aj CCyR. Podobne v ďalšej klinickej štúdii DASISION dasatinib ukázal vyšší počet a rýchlejšie dosiahnutie CCyR a MMR v porovnaní s IM u novodiagnostikovaných pacientov s CML. Dasatinib je dobre tolerovaný, avšak v dávke 140 mg denne mal viacero nežiaducich účinkov včítane kardiotoxicity a vzniku pleurálnych výpotkov. Znížením dávky na 100 mg denne došlo k ústupu toxicity so zachovaním efektivity lieku. Pretože dasatinib je schopný prechodu cez hematoencefalicú bariéru a tým dosiahnutiu terapeutických hladín v likvore bol v roku 2006 schválený pre liečbu všetkých štádií CML u pacientov rezistentných alebo netolerujúcich imatinib, ako aj u chorých s Ph-pozitívnou akútnou lymfoblastovou leukémiou spolu v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou (7, 18).

Bosutinib

Ďalší druhogeneračný TKI je duálny BCR-ABL a SRC kinázový inhibítor. Bosutinib neinhibuje signálne dráhy PDGFR a c-kit, má teda vyššiu špecifitu, preto je jeho použitie z hľadiska terapeutického aj z hľadiska nežiaducich účinkov prijateľnejšie pre pacienta ako použitie klasických TKI. Fáza II klinickej štúdie ukázala u 79% dosiahnutie CHR, 40% MCyR a u 25% CCyR. Až 91% pacientov odpovedali na liečbu vo veľmi krátkom čase. Výsledky veľkej randomizovanej klinickej štúdie porovnávajúcej bosutinib s imatinibom nedokázali vyšší počet CCyR po 12 mesiacoch liečby, avšak na vyhodnotenie efektivity a bezpečnosti liečby sa očakáva dlhší follow-up. Podobne sa očakávajú výsledky overenia bezpečnosti lieku, ako aj jeho účinnosti u pacientov s rezistenciou proti imatinibu. Bosutinib takisto nie je účinný pri mutácii T315I (7, 9).

Rezistencia proti inhibítorom tyrozínových kináz

Definícia rezistencie proti imatinibu

Pod rezistenciou rozumieme neschopnosť lieku navodiť alebo udržať žiaducu liečebnú odpoveď. V súčasnosti je možné definovať dve základné kategórie rezistencie proti imatinibu. Ak pacient neodpovedá primárne na liečbu, t. j. ak nedosiahne do 6 mesiacov CyR alebo do 18 mesiacov CCyR, hovoríme o **primárnej (extrin-sic) rezistencii** (5%). Za **sekundárnu (intrin-sic) rezistenciu** považujeme stav, ak rezistenciu predchádza predtým dosiahnutá hematologická a cytogenetická odpoveď. Príčiny rezistencie pri liečbe imatinibom sú uvedené v tabuľke 1. Najčastejšou príčinou rezistencie proti liečbe je vznik alebo nárast mutácií. Pravdepodobnosť vzniku mutácií narastá so zvyšujúcim sa biologickým rizikom a trvaním ochorenia. V súčasnosti je známych viac ako 70 typov mutácií, z ktorých najvyšší výskyt a klinický význam má asi 20. Nález mutácií BCR/ABL sa musí posudzovať individuálne s ohľadom na typ mutácie, vývoj cytogenetickej a molekulovej odpovede a klinický stav pacienta. Zväčša býva asociovaný s progresiou ochorenia a je potrebné ho považovať za závažný nález. Okrem amplifikácie a mutácie génu sú to aj od BCR-ABL nezávislé a extracelulárne príčiny. Práve tu sa môže uplatniť meranie hladín IM v plazme ako aj hodnotenie farmakologických mechanizmov, ako je prítomnosť niektorých látok, ktoré sú schopné viazať IM, znižovať koncentráciu voľnej frakcie lieku v plazme, a tak znižovať jeho účinnosť v liečbe (4, 22, 23, 24, 25).

Rezistencia proti inhibítorom tyrozínovej kinázy 2. generácie

Inhibitory TK 2. generácie sú v súčasnosti hlavnou možnosťou liečby u chorých s CML, ak zlyhala odpoveď na liečbu s IM. Zatiaľ čo v prípade potvrdenia mutácie T315I nie je možné použiť ani jeden z TKI 2. generácie (dasatinib, nilotinib, bosutinib), v prípade mutácií Y 253H alebo E255K/V ev. F359C/V je preferovaný dasatinib, ďalšie mutácie (F317L, V299L, Q252H) sú proti dasatinibu rezistentné, ale sú citlivé na Nilotinib. Pri rozhodovaní, či použiť druhogeneračný TKI alebo alternatívny postup (alogénna transplantácia krvotvorných buniek alebo experimentálna liečba) môže pomôcť skórovací systém navrhnutý v Hammersmith Hospital (26).

Perspektívne lieky v liečbe CML AP24534

Tento perorálny multikinázový inhibítor (ponatinib) demonštroval signifikantnú klinickú aktivitu k početným kinázam, **včítane T315I**. Je aktívny aj oproti FLT3,c-Kitu a FGFRs. Veľká molekulová odpoveď bola dosiahnutá aj u pacientov s mutáciami M351T, F359C, F317L, M244V a G250E. Ponatinib je v súčasnosti skúšaný vo fáze II klinickej štúdie u pacientov s rezistenciou proti nilotinibu a dasatinibu. Ak sa potvrdí dobrá tolerancia lieku, bude vhodný nielen pre chorých v chronickej fáze CML, ale aj pre pacientov v pokročilých fázach, ako aj pre chorých s Ph+ ALL.

INNO-406

Ide o perorálny duálny inhibítor Abl/Src, ktorý má 25 krát vyššiu aktivitu k BCR-ABL ako IM. V súčasnosti prebieha klinická štúdia, ktorá určí maximálne tolerovanú dávku lieku (MTD). Liek účinkuje v prípade niektorých mutácií, ktoré sú na IM rezistentné, napr. F317L. Blokádu Lyn kinázy dochádza k inhibícii aktivácie B-lymfocytov, avšak liek nemá účinok na SRC kinázu, vďaka čomu má oveľa menej nežiaducich účinkov v porovnaní s dasatinibom. INNO-406 je substrátom P-glykoproteínu a znižuje tak jeho koncentráciu predovšetkým v CNS. Je veľmi perspektívny liek v liečbe neuroleukémií.

VX-680 (MK-0457)

Ide o inhibítor tzv. Aurora a JAK2 kináz, ktoré majú významnú úlohu pri mitotickom delení chromozómov a cytokinéze. Výsledkom je za blokovanie proliferácie a aktivácia apoptózy. Liek sa zaraďuje do 3. generácie TKI a inhibuje aktivitu viacerých rezistentných mutovaných foriem Abl, predovšetkým T315I.

„Rozumné molekuly“ (smart drugs)

Okrem IM existujú tzv. malé „rozumné“ molekuly, ktoré inhibujú oblasť väzby ATP. Toto väzbové miesto je značne variabilné, takto určitý typ TKI môže inhibovať viacero typov kináz. V súčasnosti prebieha vývoj nových liekov, ktoré by sa nemuseli viazať len na väzbové miesto pre ATP (ktoré často podlieha mutáciám), ale aj na iné domény nádorového proteínu Bcr/Abl.

DCC-2036

Ide o alosterický inhibítor BCR/ABL, ktorý je súčasťou fázy I klinickej štúdie. Potvrďuje sa jeho unikátny mechanizmus aktivity a široké spektrum v liečbe s TKI-rezistentných mutácií BCR/ABL vrátane T315I.

Odpovede na liečbu a dynamika ich sledovania

S novou érou liečby CML sa v súčasnosti kladie veľký dôraz na riadne vyhodnotenie a monitorovanie liečebnej odpovede, nielen jej hĺbky, ale aj z hľadiska jej časového horizontu. Hodnotí sa dosiahnutie odpovede na úrovni hematologickej, cytogenetickej a molekulovej a na základe časového intervalu od začatia liečby IM na ich dosiahnutie boli panelom expertom ELN definované 3 varianty liečebných odpovedí: optimálna, suboptimálna a zlyhanie liečby a ako ďalšia definovaná kategória – varovanie („warnings“) (1, 2, 3, 11, 21).

Optimálna odpoveď – ideálna situácia, kedy nie je indikovaná zmena terapie, naopak pokračovanie v zavedenej liečbe je príslubom dosiahnutia dlhotrvajúcich výborných výsledkov.

Suboptimálna odpoveď – pacienti môžu dlhodobo profitovať z aplikovanej terapie, avšak perspektíva dosiahnutia optimálnej liečby je nižšia a sú kandidáti na zmenu liečby.

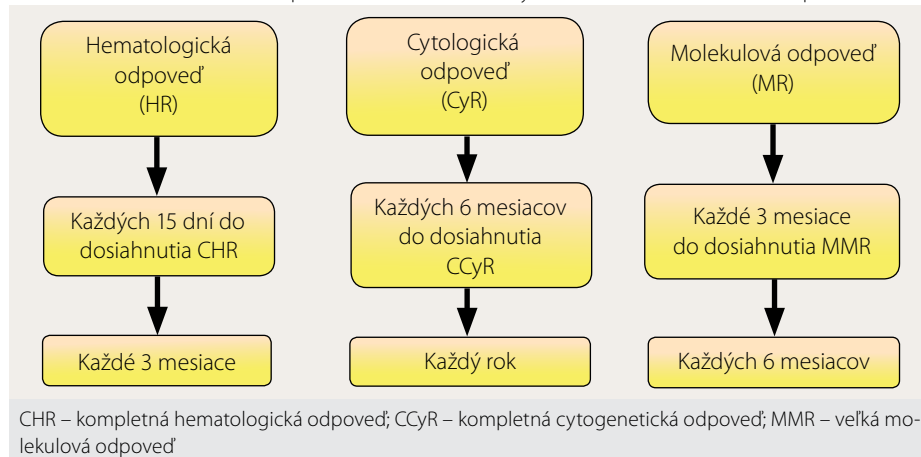
Zlyhanie liečby – dlhodobý profit z aplikovanej liečby je nepravdepodobný a je indikovaná zmena liečby.

Varovanie – varovné známky sú také charakteristiky ochorenia alebo varianty liečebnej odpovede, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť ďalší osud pacientov a vyžadujú starostlivejšie monitorovanie ochorenia. Obrázok 4 a 5. znázorňujú monitoring odpovede na liečbu u chorých s CML na základe kritérií odporučených ELN (1, 2, 3, 10, 21).

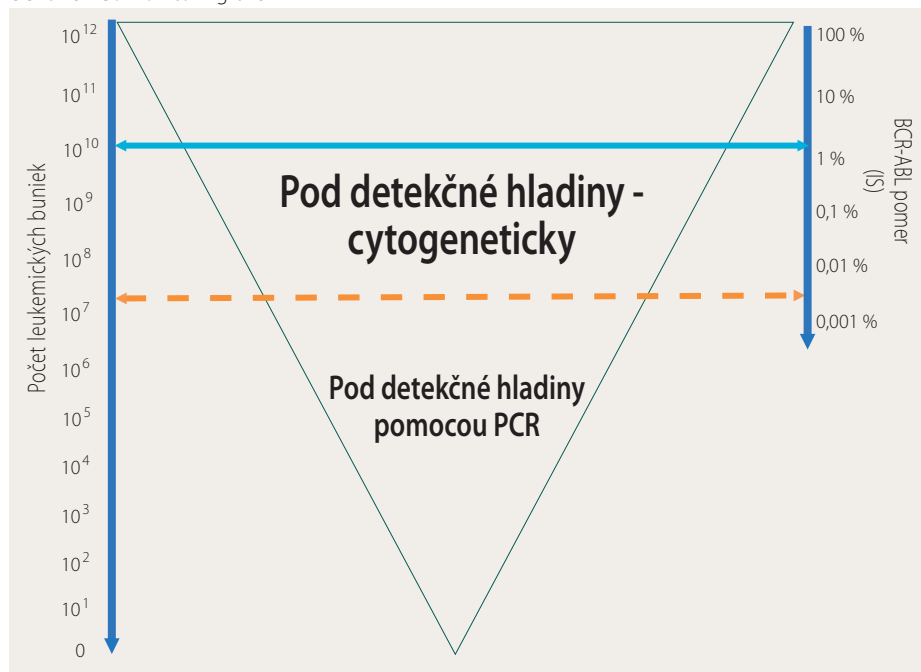
Možnosti a ciele liečby CML v budúcnosti

Cieľom liečby chronickej myelocytovej leukémie je dosiahnutie nielen kompletnej, ale aj dlhodobej molekulovej remisie ev. eradikácie ochorenia. Preto sa skúmajú nielen kombinácie TKI s inými liekmi, ale aj nové molekuly s iným

Obrázok 4. Monitorovanie odpovede od začiatku liečby do dosiahnutia MMR: ELN odporúčania



Obrázok 5. Monitoring u CML



mechanizmom pôsobenia ako TKI. Perspektívne sú v liečbe CML **mTOR inhibítory, inhibícia PDK1, látky zacielené na PI3K signálnu dráhu, inhibítory MAP kináz, inhibítory farnesyltransferázy a látky namierené proti BCR-ABL1 mR-NA**. Budúcnosť je však v eradikácii leukemickej kmeňovej bunky, ev. jej vyradenia z funkcie. Do obdobia vyradenia môžu TKI pomôcť potlačením funkcií kmeňovej bunky, spomalením jej aktivačných procesov so skrátením jej prežívania. **Perspektívnou skupinou liekov sú FOXO, rodina transkripčných faktorov významných v navodení zastavenia delenia v cykle a v apoptóze** a sú negatívne regulované cestou BCR/ABL1 cez PI3 kinázovú/AKT cestu (7, 8, 22).

Záver

Fenomenálny úspech liečby s inhibítormi tyrozínkinázy u Philadelphia chromozóm pozitívnej CML dramaticky zmenil priebeh ochorenia.

Dosiaľ žiadny iný liek nedokázal pri CML takú výraznú účinnosť v liečbe ochorenia ako imatinib, a tým aj významne zmeniť osud tejto skupiny chorých. Priaznivé výsledky liečby s TKI, monitorovacie postupy hodnotenia včasného záchytu efektivity liečby, ako aj prognózy ochorenia dovolili, že mnohí pacienti sa vrátili nielen do pracovného procesu, ale aj žijú kvalitný život. Aj keď v súčasnosti je hlavným cieľom liečby chorých s CML dosiahnutie MMR, budúcnosť je v možnosti ich úplného vyliečenia. Najväčší problém liečby je rezistencia proti TKI, preto sa výskum sústreďuje v súčasnosti na biologickú podstatu rezistencie, ako aj liečbu zacielenú na odstránenie patologickej kmeňovej bunky.

Literatúra

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendation from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2002; 108: 1808–1820.

2. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of ELN. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041–6051.
3. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–1820.
4. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving 10. imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–2417.
5. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 164–172.
6. Müller MC, Umang M, Erben P, et al. Stability of conversion factors for BCR-ABL monitoring- implications for the frequency of validation rounds. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2010; 116: 893.
7. Quintás-Cardama A, Cortes JE, Kantarjian HM. Early cytogenetic and molecular response during first-line treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2011; 117(23): 5261–5270.
8. Saglio G, Fava C. Practical monitoring of chronic myelogenous leukemia: when to change treatment. *J Natl Compr Nanc Netw* 2012; 10: 121–129.
9. Tóthová E. História, súčasnosť a budúcnosť v liečbe chronickej myelocytovej leukémie. *Onkológia* 2012; 28: 398–404.
10. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041–6051.
11. Cortes JE. Not only response but early response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30(3): 223–231.
12. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) 8-Year Follow-Up: Sustained Survival and Low risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Treated with Imatinib. *Blood* 2009; 114(22): 462.
13. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054–1061.
14. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 398–404.
15. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) 8-Year Follow-Up: Sustained Survival and Low risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Treated with Imatinib. *Blood* 2009; 114(22): 462.
16. Faber E, Mužík J, Koza V, et al. Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukaemia in the cooperating centres from the Czech Republic and the whole of Slovakia after 200- report from the population-based CAMELIA Registry. *Eur J Haematol* 2011; 87(2): 157–168.
17. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann N, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118: 686–692.
18. Hehlmann R, Laussek M, Jung-Munkowitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800mg/d versus 400mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(12): 1634–1642.
19. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann N, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118: 686–692.
20. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. IRIS investigators. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116(19): 3758–3765.
21. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011; 118(17): 4541–4546.
22. Kantarjian H, Cortes J. Considerations in the management of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(12): 1512–1516.
23. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Different definitions of Progression-Free Survival (PFS) and Event-Free Survival (EFS) may result in perceived but not real differences in long-term outcome when comparing trials in CML. *Blood* 2010; 116(21): Abstract 295.
24. Müller MC, Cross NC, Erben P, et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia* 2009; 23(11): 1957–1963.
25. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
26. Press RD, Willis SG, Laudadio J, et al. Determining the rise in BCR-ABL RNA that optimally predicts a kinase domain station in patients with chronic myeloid leukemia on imatinib. *Blood* 2009; 114(13): 2598–2605.
27. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among 26. patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or 27. standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009; 113: 6315–6321.
28. Zuckova D, Klamova H, Dusek L, et al. Imatinib as the first-line treatment of patients with chronic myeloid leukemia diagnosed in the chronic phase: can we compare real life data to the results from clinical trials? *Am J Hematol* 2011; 86(3): 318–321.

Článek přijat redakcí: 9. 5. 2012
Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2012

prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.
Ústav klinickej a lekárskej biofyziky UPJŠ
Klinika hematológie a onkohematológie
UN L. Pasteura a UPJŠ, Košice
etothova@post.sk
